Rev Med Liege 1995; ***50*** *: 6 : 244-248*



CALCIUM ET SQUELETTE : BASE PHYSIOLOGIQUE D'UNE PREVENTION

J.Y. Reginster (1)

RÉSUMÉ

Il est actuellement unanimement accepté que la relative carence alimentaire en calcium, rencontrée de manière quasi systématique dans les pays industrialisés, est un des déterminants majeurs de la prévalence élevée de l'ostéoporose et de l'incidence sans cesse croissante des épisodes fracturaires qui en sont la conséquence clinique la plus dommageable. Un apport calcique quotidien, supérieur au gramme, est nécessaire pour l'acquisition d'un pic optimal de masse osseuse, à la fin de la période de croissance. C'est ce pic qui va servir de capital de départ avant l'érosion progressive du contenu minéral du squelette, du fait du vieillissement, de la ménopause ou de circonstances pathologiques ou iatrogènes surajoutées. Son niveau sera donc un déterminant essentiel du risque de voir se développer, ultérieurement, une maladie ostéoporotique. Chez l'homme et chez la femme avant la ménopause, les pertes incoercibles de calcium, au niveau des selles, de l'urine et/ou de la transpiration impliquent un apport alimentaire de l'ordre de 800 mg/j pour que la balance calcique de l'organisme reste à l'équilibre. Un accroissement des apports calciques, chez la femme en phase de préménopause, pourrait endiguer la perte osseuse décrite durant les années qui précèdent l'arrêt définitif du fonctionnement des ovaires. Le calcium ne peut, en aucun cas, au cours des premières années de la ménopause, apporter une prévention de la perte osseuse comparable à celle induite par une hormonothérapie substitutive bien conduite. Néanmoins, lorsque la phase d'hyperremodelage osseux, caractéristique des cinq premières années de la ménopause, se sera quelque peu estompée, une supplémentation calcique permettant de couvrir les besoins quotidiens, évalués aux alentours de 1.500 mg à cette période de l'existence, pourra freiner significativement le taux de décalcification tant axial qu'appendiculaire. Dans l'ostéoporose sénile, les suppléments de calcium réduisent l'hyperparathyroïdisme qui est le mécanisme physiopathologique à l'origine de la fracture du col fémoral. Des données épidémiologiques et prospectives suggèrent que tant un apport alimentaire en calcium élevé que la prise régulière de suppléments calciques sont des facteurs protecteurs face à la survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Enfin, diverses médications utilisées dans la prévention ou le traitement des ostéopathies raréfiantes, doivent être associées au calcium sous peine de perdre une partie de leur efficacité (vitamine D) ou même d'induire des effets délétères en lieu et place du bénéfice escompté (calcitonine, fluor).

Carence calcique chez l'animal

Au cours des dernières décennies, de nombreuses expérimentations ont abouti à la conclusion qu'une diète pauvre en calcium aboutissait, chez l'animal, au développement d'une ostéoporose (1). Certaines espèces sont plus sensibles que d'autres à une carence calcique et le modèle d'ostéoporose du chat carencé en calcium est devenu une référence classique pour l'étude de la physiopathologie de cette affection (2). Des résultats similaires ont été également rapportés chez de nombreuses autres espèces, comme le rat, le chien ou la souris (3).

Il apparaît que la perte osseuse engendrée par un déficit en calcium est médiée par une augmentation de la résorption ostéoclastique, elle-même tributaire d'une libération accrue de l'hormone parathyroïdienne. En effet, cette perte squelettique consécutive à une restriction des apports calciques peut être prévenue par l'excision des glandes parathyroïdes, cette situation s'accompagnant toutefois, bien entendu, d'une hypocalcémie pathologique (4).

Besoins et carences calciques chez l'homme

Le besoin minimal en un nutriment peut être défini comme la quantité nécessaire et suffisante pour maintenir la balance de cet élément à l'équilibre. La balance calcique dépend des apports, de l'absorption digestive, de l'excrétion endogène dans les selles, des pertes urinaires et de l'élimination par la transpiration, bien que cette dernière, peut-être de manière un peu simpliste, soit le plus souvent considérée comme négligeable (5). Il est possible de simplifier cette équation en intégrant l'absorption calcique et les pertes fécales en un seul concept d'absorption nette, c'est-à-dire la différence entre les apports ingérés et les pertes excrétées. La balance calcique devient alors une fonction des apports alimentaires, de l'absorption nette et des pertes urinaires et les besoins en calcium d'un individu correspondent à la quantité de calcium nécessaire pour que l'absorption nette soit au moins équivalente à la perte urinaire.

L'absorption du calcium, au niveau du tractus gastro-intestinal, est la résultante de la sommation d'un phénomène passif et d'un processus actif. Au sein de ce dernier, la proportion de calcium absorbé est élevée lorsque l'apport est pauvre et, réciproquement, devient faible en cas d'ingesta élevés (6). L'accroissement d'efficacité de l'absorption digestive de calcium en cas d'apports carencés est médiée par une sécrétion de l'hormone parathyroïdienne, survenant lors de la chute de la concentration de l'ion calcium au sein des fluides extracellulaires. Cette riposte sécrétoire en parathormone, en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium filtré par le rein et en réduisant de ce fait l'excrétion urinaire de calcium, permet aussi la mise en place d'un autre mécanisme d'épargne calcique.

Les pertes calciques fécales et cutanées, qui ne sont pas sous contrôle homéostatique sont, en moyenne, évaluées à 150 mg/j. Pour compenser ces seules pertes, la quantité moyenne de calcium à ingérer pour atteindre une absorption nette de 150 mg est de l'ordre de 550 mg. Si on exprime cet apport calcique en termes de RDA (Recommended Daily Allowance), c'est-à-dire la quantité nécessaire pour rencontrer les besoins de 95 % de la population, la

(1) Agrégé, Université de Liège, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux et Professeur adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

ISOPTINE
INDICATIONS
FORMES ORALES : **ISOPTINE 40 - 80 - 120 mg**
- Angine de poitrine : angor chronique stable, angor instable et angor de Prinzmetal également après infarctus du myocarde.
- Troubles du rythme : tachycardie paroxystique supraventriculaire, fibrillation auriculaire avec tachycardie mais sans syndrome de Wolf-Parkinson- White, flutter supraventriculaire avec conduction rapide, extrasystoles. Chez les patients souffrant de fibrillation supraventriculaire chronique, Isoptine permet de restaurer et de maintenir le rythme sinusal en association avec la quinidine ainsi que de prévenir, d'une manière prophylactique, une récidive après électrocardioversion.
- Hypertension.
FORME INJECTABLE
- Crises d'angine de poitrine après infarctus du myocarde.
- Troubles tachycardiques du rythme tels que tachycardie paroxystique supraventriculaire, arythmie absolue consécutive à une fibrillation auriculaire, flutter auriculaire avec conduction rapide.
- Extrasystoles.
- Prophylaxie et traitement des troubles ectopiques du rythme (en particulier extrasystoles ventriculaires) dans une narcose par l'halothane, par exemple en association avec l'adrénaline.
- Crises hypertensives.
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI
ADMINISTRATION ORALE
Les patients souffrant d'insuffisance hépatique présenteront, selon le degré de leur insuffisance, une élimination et un métabolisme réduits du produit. La posologie sera scrupuleusement définie en commençant avec une dose journalière de 3 fois 40 mg de vérapamil.
ISOPTINE 40 - 80 - 120 mg
A. Chez l'adulte
- Angine de poitrine. La dose usuelle varie de 320 à 360 mg par jour, soit de 4 x 80 mg à 3 x 120 mg; certains cas sévères nécessitent 4 x 120 mg.
- Arythmie. La dose sera instaurée individuellement entre 120 et 480 mg par jour selon la réaction du patient, son âge et la gravité de son état. Cette dose sera répartie en 3 ou 4 prises au cours de la journée.
- Hypertension. 240 à 480 mg par jour (en moyenne 360 mg) en 2 à 3 prises.
ISOPTINE doit être pris régulièrement avec un peu de liquide, de préférence 1/2 heure avant le repas.
B. Chez l'enfant
L'administration orale du vérapamil chez l'enfant doit être limitée au traitement des tachycardies paroxystiques supraventriculaires. La posologie journalière conseillée est de 4 à 8 mg par kg de poids corporel, repartis en 2 ou 3 prises. En cas de troubles tachycardiques du rythme, la dose usuelle sera de :
- Nourrissons et enfants de 1 - 5 ans : 1/2 dragée d'ISOPTINE 40 mg 2 à 3 fois par jour;
- Enfants de 6 - 14 ans : 1 à 3 dragées d'ISOPTINE 40 mg 2 à 3 fois par jour.
Un dosage unique de 120 mg chez l'enfant et de 160 mg chez l'adulte ne sera dépassé.
LODIXAL
INDICATIONS : - Hypertension.
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI : Chez l'adulte, la posologie sera d'1 comprimé le matin. Si nécessaire 1/2 à 1 comprimé, supplémentaire le soir mais il faut laisser un intervalle de 12 h entre les 2 prises. Une telle augmentation de la dose ne peut avoir lieu qu'après une semaine de traitement.
Une dose journalière de 2 comprimés comme thérapie d'entretien ne sera pas dépassée.
Cependant, si l'état du patient l'exige, cette dose pourra être augmenté temporairement. Les enfants et les adultes nécessitant des doses réduites prendront le vérapamil à 40 ou 80 mg. Les comprimés doivent être avalés sans les mâcher avec un peu de liquide, de préférence pendant ou juste après le repas.
ISOPTINE / LODIXAL
CONTRE-INDICATIONS : Choc cardiogénique, infarctus myocardique récent avec complications (bradycardie, hypotension, insuffisance gauche), troubles de la conduction (bloc A.V. de degré II et III), arythmies par intoxication digitalique, des bêta-bloquants sont des contre-indications absolues. Dans les fibrillations supraventriculaires associées au syndrome de Wolf-Parkinson-White, le risque de développer une tachycardie ventriculaire existe. Les troubles légers de la conduction (bloc A.V. de degré I) et une diminution prononcée du rythme cardiaque (bradycardie sinusale) sont des contre-indications relatives. En cas d'insuffisance cardiaque, il y lieu de traiter celle-ci avant de commencer un traitement avec LODIXAL/ISOPTINE.
EFFETS INDESIRABLES : Surtout à doses élevées ou en cas de lésions myocardiques prononcées, divers effets cardiovasculaires du vérapamil peuvent accompagner les effets thérapeutiques souhaités, notamment une diminution de la fréquence cardiaque (bloc A.V., bradycardie sinusale), de la pression artérielle (hypotension) et diminution de la contractilité (aggravation des symptômes d'une insuffisance); Outre le constipation, on a également mentionné des vertiges, céphalées, flush, fatigue et oedème de la cheville. Le danger de provoquer une fibrillation ventriculaire est extrêmement faible puisque LODIXAL/ISOPTINE n'influence ni la vitesse de conduction ni la période réfractaire ventriculaire et auriculaire. Peuvent survenir également des réactions allergiques cutanées (érythème, prurit, urticaire) ainsi qu'une augmentation réversible des transaminases et/ou des phosphatases alcalines vraisemblablement traduisant une hépatite allergique.
PRECAUTIONS PARTICULIERES : Le traitement avec LODIXAL/ISOPTINE se fera sous contrôle médical régulier. La prudence est de rigueur en cas de troubles légers de la conduction (bloc A.V. de degré I), de diminution prononcée du rythme cardiaque (bradycardie sinusale < 50 battements/minute), de fibrillation ou de flutter supraventiculaire associé à un syndrome de pré-excitation (par exemple syndrome de Wolf-Parkinson-White), et d'insuffisance cardiaque (celle-ci sera d'abord traitée par le médecin avant de commencer un traitement avec LODIXAL/ISOPTINE).
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique suite à un ralentissement du catabolisme et suivant la sévérité de l'insuffisance, l'action du vérapamil sera renforcée et prolongée. Aussi dans de pareils cas, on établira le traitement avec un soin tout paticulier et on commencera par des doses peu élevées (par exemple chez les patients souffrant de cirrhose du foie : 1/2 comprimé de LODIXAL - 1 comprimé de ISOPTINE 40 mg 3 fois par jour). Chez les insuffisants rénaux, on conseille une extrême attention.

NOCTAMID ®
TITULAIRE D'ENREGISTREMENT: N.V. SCHERING S.A.—1831 DIEGEM

COMPOSITION: 1 comprimé de Noctamid renferme 1,0 ou 2,0 mg de lormétazépam.
CONDITIONNEMENT:30 comprimés sécables à 1,0 ou 2,0 mg.
INDICATIONS: Troubles de l'endormissement, troubles du sommeil.
POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI: La dose standard s'élève à 1 mg par jour. Selon la nature et la gravité des troubles du sommeil, elle peut être doublée ou diminuée de moitié. Les patients âgés et ceux dont l'état est affaibli reçoivent, en fonction de leur état, 0,5 mg à 1 mg par jour. En cas de traitement antérieur avec d'autres somnifères, le traitement devrait en principe commencer par une dose plus élevée (adultes 2 mg, patients âgés 1 mg). Les comprimés seront pris avec un peu de liquide, peu avant le coucher.
EFFETS SECONDAIRES: Des migraines, de la somnolence, de l'hébétude, des vertiges peuvent se produire. Comme avec d' autres médicaments du groupe des benzodiazépines, des réactions paradoxales peuvent se produire, telles que: vertiges confusion, apathie, perte d'initiative, provocation de dépressions et dépersonnalisation. Dans ce cas, il faut envisager 1' arrêt du traitement.
CONTRE-INDICATIONS: Myasthénie grave. Hypersensibilité aux benzodiazépines. Glaucome aigu à angle fermé.

quantité requise est de 800 mg/j, ce qui correspond aux recommandations, pour le sujet adulte, dans la plupart des pays occidentaux. Il faut toutefois noter que la possibilité de réduire les fuites rénales de calcium est limitée par les apports en sodium et en protéines, tous deux responsables d'un accroissement des pertes urinaires non contrôlables (7). De ce fait, et en évaluant alors les pertes incoercibles (urinaires, fécales et cutanées) de calcium à 200-300 mg/j, et en tenant compte de la variabilité de la fraction absorbée (8), les recommandations quotidiennes d'apport calcique se situent dans une fourchette allant de 1.000 mg à 1.500 mg (6).

Après la ménopause, la chute des œstrogènes circulants et les modifications hormonales qui l'accompagnent (9) sont à l'origine d'une augmentation des concentrations circulantes en calcium et, par voie de conséquence, d'une augmentation des pertes calciques urinaires obligatoires. De ce fait, chez la femme ménopausée, l'obtention d'une balance calcique à l'équilibre requiert, d'après une opinion consensuelle (10), des apports quotidiens de l'ordre de 1.500 mg de calcium (11, 12).

Calcium et croissance squelettique

L'acquisition d'un pic de masse osseuse élevé, à la fin de la période de croissance, est un déterminant essentiel du risque subséquent de développer une ostéoporose fracturaire. L'obtention d'un tel pic est sous la dépendance de facteurs génétiques essentiels (13). Toutefois l'expression de ces déterminants endogènes est elle-même sous la dépendance de facteurs environnementaux dont l'alimentation et plus spécifiquement les apports calciques représentent une composante essentielle (14).

Le calcium est un des nutriments dont la consommation est le plus fréquemment rapportée comme insuffisante, chez les adolescentes. Cette carence, largement répandue, commence vers l'âge de 11 à 12 ans et semble plus prononcée, du moins dans les pays occidentaux, chez les filles que chez les jeunes garçons de même âge (15).

L'observation, sans intervention, de la croissance osseuse dans deux groupes d'adolescentes, dont les apports respectifs quotidiens en calcium étaient de 800 mg et 1.600 mg a révélé, au bout de deux ans, une augmentation plus importante du contenu minéral osseux de l'avant-bras, du rachis et des métacarpiens dans le groupe recevant l'apport calcique le plus élevé (16).

La consommation de produits laitiers au cours de l'enfance et de l'adolescence est également apparue, dans des études transversales, comme un déterminant important du pic de masse osseuse (17, 18). Nous avons nous-même rapporté que les femmes présentant une masse osseuse élevée, au début de la ménopause, étaient celles qui, durant leur enfance et leur adolescence, avaient consommé les quantités les plus importantes de produits laitiers (19). Nous avons d'ailleurs retrouvé des relations similaires pour d'autres périodes caractérisées par des besoins accrus en calcium, comme la grossesse ou l'allaitement (19).

Néanmoins, le lait et ses dérivés contiennent, en sus du calcium, d'autres éléments nutritifs qui pourraient aussi influencer favorablement la croissance du squelette.

De manière à préciser l'effet d'une supplémentation calcique isolée, chez des enfants porteurs du même patrimoine génétique et aux habitudes hygiéno-diététiques identiques, la seule approche méthodologiquement indiscutable consistait à supplémenter, de manière prolongée, un membre d'une paire de jumeaux monozygotes dont l'autre recevait, concomitamment, un placebo. Cette investigation, évaluant l'effet de 1.000 mg de supplémentation calcique quotidienne, pendant trois ans, a permis de confirmer l'effet positif de l'apport complémentaire de calcium, sur la croissance osseuse radiale et vertébrale, à condition que cet apport soit administré durant la phase prépubertaire (20).

Une méta-analyse de plus de 500 études de balance calcique, réalisées chez des enfants, et publiées au cours des 70 dernières années, confirme l'existence d'une corrélation entre l'importance de l'acquisition squelettique et l'apport calcique. Cette relation n'existe toutefois que jusqu'à une valeur limite au-dessus de laquelle des apports calciques complémentaires n'entraînent plus de bénéfice additionnel, au plan osseux. Ce seuil maximal d'efficacité, correspondant à la ration quotidienne optimale de calcium se situe, pour toutes les tranches d'âge, au-delà des recommandations classiques (21). Cet apport idéal serait de 1.000 mg/j entre 2 et 8 ans, 1.600 mg/j entre 9 et 17 ans et 1.100 mg/j entre 18 et 30 ans (22).

Calcium, ménopause et ostéoporose

L'imprégnation œstrogénique joue un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie calcique, chez la femme. Dès avant la ménopause, la réduction des œstrogènes circulants s'accompagne d'une accélération de la perte osseuse physiologique, tant au niveau du rachis que du col fémoral (23). Néanmoins, nonobstant ces remaniements squelettiques pré- et périménopausiques, il est clair que l'accélération la plus importante de la perte osseuse survient dès l'installation de la ménopause (24).

Certaines divergences existent encore, entre les auteurs, lorsqu'il s'agit d'évaluer, de manière précise, l'importance de la déperdition osseuse dans les années qui suivent l'acquisition du pic maximal observé à la fin de l'adolescence ou encore en phase préménopausique.

Néanmoins, l'administration de calcium, entre 25 et 35 ans, semble influencer favorablement la masse osseuse vertébrale des femmes de cette tranche d'âge (25). Dans la décennie suivante, des femmes ayant accru leur consommation de produits laitiers d'environ 600 mg/j, pendant une période de 3 ans, ne présentent aucune déperdition osseuse, au niveau de la colonne lombaire, au contraire de celles ayant maintenu leur alimentation de base (26).

Au cours des premières années qui suivent la survenue de la ménopause et la sidération de la fonction ovarienne, on observe un certain éréthysme de l'activité ostéoclastique. La conséquence de cette libération des processus de résorption est une accélération brutale de la déperdition squelettique, s'accompagnant d'une libération importante de calcium, à partir du squelette, vers le compartiment extracellulaire. Durant cette période, l'homéostasie squelettique semble donc relativement peu dépendante des apports calciques exogènes (6).

Ce phénomène transitoire expliquerait l'absence, bien documentée, de rôle protecteur observé au cours d'une monothérapie calcique, vis-à-vis de la perte osseuse qui survient dans les cinq premières années de la ménopause (27). Une freination partielle de la perte rachidienne a toutefois été enregistrée chez des patientes ayant des apports calciques massifs (> 3.000 mg/j) entre 45 et 55 ans (28).

Après cette période, relativement limitée, d'exacerbation du remodelage osseux, la plupart des essais thérapeutiques ont conclu à une freination ou à un arrêt de la perte osseuse trabéculaire et/ou corticale lors d'une supplémentation calcique, particulièrement chez des sujets initialement carencés (22).

L'administration de 1 g/j de suppléments calciques à une population de femmes ménopausées depuis plusieurs années, permet, en 6 à 12 semaines, de réduire significativement les marqueurs biologiques de la résorption (hydroxyproline urinaire) et de la formation osseuse (phosphatases alcalines sériques) (29). En termes de masse osseuse, les femmes ménopausées depuis plus de 5 ans et dont l'apport calcique est inférieur à 400 mg/j ont une déperdition accrue, à tous les sites, par rapport à celles qui reçoivent une quantité de calcium située entre 400 et 650 mg/j. Dans la population aux apports les plus bas, une supplémentation quotidienne par 500 mg de calcium permet d'obtenir une freination significative de la perte osseuse fémorale, radiale et vertébrale (30). Des effets similaires ont été observés, chez des femmes ménopausées depuis 3 ans au moins, et recevant un apport calcique total de 1.750 mg/j (31). Nous avons récemment rapporté qu'au-delà des cinq premières années d'une ménopause naturelle, une supplémentation quotidienne de 500 mg de calcium à une population dont les apports de base se situaient aux alentours de 810 mg/j, permettait d'obtenir une prévention de la perte osseuse trabéculaire comparable à celle obtenue par l'administration d'une association de calcitonine nasale et de calcium (32).

Dans l'ostéoporose postménopausique, caractérisée par la présence de tassements fracturaires vertébraux, aucune étude n'a cherché à démontrer une réduction de l'incidence des nouvelles fractures par l'administration de calcium seul. Par contre, deux études, utilisant une supplémentation quotidienne de 1.000 mg à 1.500 mg de calcium comme groupe de référence, ont conclu à une absence de perte osseuse, par comparaison au groupe placebo, respectivement après 2 (33) et 4 ans (34).

L'ostéoporose sénile touche les deux sexes et se caractérise par une atteinte de l'os cortical tout autant que des structures à prédominance trabéculaire. Sur un plan physiopathologique, le processus en cause est le vieillissement, et plus spécifiquement deux de ses conséquences au niveau squelettique : d'une part, une diminution progressive de la durée de vie et de l'activité des ostéoblastes et, d'autre part, une réduction de la synthèse du métabolite dihydroxylé de la vitamine D, conduisant à une moins bonne captation du calcium intestinal, elle-même à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (35). Les épisodes fracturaires qui résultent de ce type d'ostéoporose toucheront donc préférentiellement les os composés des deux types de tissu, en particulier le col fémoral. La mortalité et la morbidité reliées à la fracture du col du fémur en font un problème humain et socio-économique majeur (35).

La prise, durant 4 semaines, d'1 g/j de calcium, par des sujets de près de 80 ans entraîne une réduction hautement significative de la sécrétion de parathormone (36). Dans une étude désormais classique, Matkovic et coll. (37), comparant l'incidence fracturaire, au niveau de la hanche, dans deux districts voisins de Yougoslavie, différant par la teneur en calcium de l'eau de distribution, concluaient qu'une alimentation riche en calcium, poursuivie tout au long de la vie, permettait de réduire l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

Un travail épidémiologique récent (38) a examiné les effets de différents médicaments, généralement utilisés dans les ostéopathies raréfiantes, sur le risque de fracture de hanche, chez 5.618 femmes âgées de plus de 50 ans. Après ajustement pour les différences observées dans les autres facteurs de risque, le risque relatif de fracture de hanche était de 0,75 (0,60-0,94) pour les femmes qui avaient reçu, préalablement, des préparations à base de calcium. L'effet protecteur vis-à-vis de la fracture de hanche augmente, par ailleurs, significativement lorsque la durée d'exposition au calcium s'accroît (38). Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus dans une population mixte, âgée de 50 à 79 ans, suivie pendant 14 ans, et chez qui le risque de fracture du col fémoral était négativement corrélé à l'apport alimentaire en calcium (39).

Calcium en thérapie adjuvante de l'ostéoporose

Outre son effet spécifique obtenu au cours d'une monothérapie, sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux, le contenu minéral du squelette ou l'incidence des nouvelles fractures, le calcium s'est révélé nécessaire en association avec d'autres substances pharmacologiques utilisées dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou sénile.

La calcitonine nasale, lorsqu'elle est administrée avec une supplémentation calcique, permet, grâce à son action antiostéoclastique, d'inhiber la perte de masse osseuse enregistrée au niveau du squelette axial, durant les premières années de la ménopause (27, 40). Néanmoins, en diminuant la résorption osseuse, la calcitonine réduit le flux calcique en provenance du squelette, vers les fluides extracellulaires. De ce fait, l'administration isolée de calcitonine, par voie parentérale ou nasale, s'accompagne d'une riposte sécrétoire en parathormone (41). Dans l'approche préventive de l'ostéoporose, en opposition avec ce que l'on observe en administrant une association de calcitonine et de calcium, l'administration de calcitonine nasale isolée, sans calcium, s'accompagne d'une augmentation des concentrations sériques de parathormone de près de 40 % et d'une action non plus protectrice mais délétère sur le contenu minéral osseux du rachis (42).

L'administration de fluor stimule la prolifération et l'activité synthétique des ostéoblastes (43). De ce fait, la demande squelettique en calcium s'accroît, pour assurer une minéralisation satisfaisante de la trame ostéoïde

nouvellement synthétisée. Le traitement fluoro-calcique de l'ostéoporose établie accroît significativement la masse osseuse, principalement au niveau vertébral (44). Même si ses modalités optimales d'administration restent à préciser, une réduction des épisodes subséquents de tassements vertébraux a été rapportée, lors de l'utilisation prolongée de l'association de fluor et de calcium (45). Par contre, l'ingestion isolée de sels de fluor, sans administration concomitante de calcium, s'accompagne systématiquement de l'apparition d'une ostéomalacie iatrogène et d'un accroissement de l'incidence des fractures du col fémoral (46).

Un déficit en vitamine D pourrait exercer un rôle important dans la genèse de l'ostéoporose sénile. La carence de formation de vitamine D native durant les mois d'hiver entraîne une réduction des taux circulants de l'hormone dihydroxylée active, ce qui compromet l'absorption intestinale de calcium et induit un certain degré d'hyperparathyroïdisme secondaire (35).

L'administration quotidienne de 800 unités de vitamine D3, en association avec 1.200 mg de calcium, à une population de sujets très âgés et institutionalisés, permet, au bout de 18 mois de traitement, de réduire significativement l'incidence des fractures non vertébrales (47). Dans ce travail, la part respective du calcium et de la vitamine D dans le bénéfice global recueilli à l'issue du traitement est difficile à établir. Néanmoins, un travail récent, utilisant la vitamine D seule, sans adjonction de calcium, dans une population relativement comparable et n'arrivant pas à mettre en évidence de réduction de l'incidence fracturaire, au niveau du squelette appendiculaire (48), suggère l'importance de l'effet du calcium, soit per se soit en association avec la vitamine D.

Enfin, bien que ce travail n'ait pas été confirmé, rappelons qu'il avait été suggéré que l'association d'une supplémentation calcique à une hormonothérapie substitutive autorise la réduction de la dose minimale d'œstrogènes active sur le compartiment squelettique (49).

Bibliographie

1. HEANEY RP. — Calcium, bone health, and osteoporosis, in *Bone and mineral research*, PECK WA, Ed., Annual 4, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986, 255-301.

2. FERGUSON HW, HARTLES RL. — The combined effects of calcium deficiency and ovariectomy on the bones of young adult cats. *Calcif Tissue Res*, 1979, 4, 140-141.

3. HODKINGSON A, AARON JE, HORSMAN A, MAC LACHLAN MSF, NORDIN BEC. — Effect of oophorectomy and calcium deprivation on bone mass in the rat. *Clin. Sci Mol Med*, 1978, **54**, 439-446.

4. JOWSEY J, RAISZ LG. — Experimental osteoporosis and parathyroid activity. *Endocrinology*, 1968, **82**, 384-396.

5. CHARLES P, TAAGEHOJ JENSEN F, MOSEKILDE L, HANSEN HH. — Calcium metabolism evaluated by calcium kinetics : evaluation of dermal calcium loss. *Clin Sci*, 1983, 65, 415-452.

6. HEANEY RP. — Effect of calcium on skeletal development, bone loss, and risk of fractures. *Am J Med*, 1991, **91** (5B), 23-28.

7. NORDIN BEC. — The problem of calcium requirement. *Am J Clin Nutr*, 1987, **45**, 1295-1304.

8. HEANEY RP. — Calcium requirements, in *Proceedings of the 19th Steenbock Symposium on Osteoporosis*, de LUCA HF, MAZESS R, Eds., Madison WI, 1990, 303-311.

9. REGINSTER JY, DEROISY R, ALBERT A, DENIS D, LECART MP, FRANCHIMONT P. — Relationship between whole plasma calcitonin levels, calcitonin secretory capacity and plasma levels of estrone in healthy women and postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1989, **83**, 1073-1077.

10. ANONYME. — Osteoporosis : Consensus Conference. *JAMA*, 1984, **252**, 799-902.

11. HEANEY RP, RECKER RR, SAVILLE PD. — Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med*, 1978, **92**, 953-963.

12. CHARLES P. — Metabolic bone disease evaluated by a combined calcium balance and tracer kinetic study. *Dan Med Bull*, 1989, **36**, 463-479.

13. MORRISON NA, QI JC, TOKITA A, KELLY PJ, CROFTS L, N'GUYEN TV, SAMBROOK PN, EISMAN JA. — Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, **367**, 284-287.

14. EISMAN JA, SAMBROOK PN, KELLY PJ, POCOCK NA. — Exercise and its interaction with genetic influences in the determination of bone mineral density. *Am J Med*, 1991, **91** (5B), 5-9.

15. MATKOVIC V. — Calcium and peak bone mass. *J Intern Med*, 1992, **231**, 151-160.

16. MATKOVIC V, FONTANA D, TOMINAC C, GOEL P, CHESNUT CH. — Factors which influence peak bone mass formation : a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52, 878-888.

17. SANDLER RB, SLEMENDA CW, LAPORTE RE, CAULEY JA, SCHRAMM MM, BARRESI ML, KRIKSA AM. — Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, 1985, **42**, 270-274.

18. HALIOUA L, ANDERSON JJ. — Lifetime calcium intake and physical activity habits : independent and combined effects on the radial bone of healthy premenopausal caucasian women. *Am J Clin Nutr*, 1989, **49**, 534-541.

19. REGINSTER JY, DEROISY R, SARLET N, FRANCHIMONT P. — Relation between calcium intake during different periods of life and bone mineral content at the menopause, in *Osteoporosis 1990*, CHRISTIANSEN C, OVERGAARD K, Eds, Osteopress Publ, Copenhagen, 1990, 400-401.

20. JOHNSTON CC, MILLER JZ, SLEMENDA CW, REISTER TK, HUI S, CHRISTIAN JC, PEACOCK M. — Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*, 1992, 327, 82-87.

21. MATKOVIC V, HEANEY RP. — Calcium balance during human growth. Evidence for theshold behavior. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55, 992-996.

22. HEANEY RP. — Bone mass, nutrition, and other lifestyle factors. *Am J Med*, 1993, 95 (5A), 29-33.

23. STEINBERG KK, FRENI-TITULAER LW, DEPUEY EG, MILLER DT, SGOTAS DS, CORALLI CH, PHILLIPS DL, ROGERS TN, CLARK RV. — Sex-steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **69**, 533-539.

24. REGINSTER JY, DENIS D, DEROISY R, ALBERT A, SARLET N, COLLETTE J, FRANCHIMONT P. — Dual-photon absorptiometry of lumbar spine in western european (belgian) postmenopausal females : normal range and fracture treshold. *Clin Rheum*, 1990, 9, 220-224.

25. KANDERS B, DEMPSTER DW, LINDSAY R. — Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res*, 1988, 3, 145-149.

26. BARAN D, SORENSEN A, GRIMES J, LEW R, KARELLAS A, JOHNSON B, ROCHE J. — Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women : a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, 264-270.

27. REGINSTER JY. — Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 95 (5A), 44-47.

28. ELDERS PJM, NETELENBOS JC, LIPS P, VAN GINGEL FC, KHOE E, LEEUWENKAMP OR, HACKENG WHL, VANDERSTELT PF. — Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women : a controlled trial in 248 women between 46 and 55. *J Clin Endocrinol Metab,* 1991, 73, 533-540.

29. HOROWITZ M, NEED AG, PHILCOX JC, NORDIN BEC. — The effect of calcium supplements on plasma alkaline phosphatase and urinary hydroxyproline in postmenopausal women. *Horm Metab Res,* 1985, 17, 311-312.

30. DAWSON-HUGHES B, DALLAL GE, KRALL EA, SADOWSKI L, SAHYOUN N, TENNENBAUM S. — A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med,* 1990, 323, 878-883.

31. REID IR, AMES RW, EVANS MC, GAMBLE GD, SHARPE SJ. — Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med,* 1993, 328, 460-464.

32. REGINSTER JY, MEURMANS L, DEROISY R, JUPSIN I, BIQUET I, ALBERT A, FRANCHIMONT P. — A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest,* 1994, **24**, 565-569.

33. OTT SM, CHESNUT CH. — Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med,* 1989, 110, 267-274.

34. RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM, CHAO EYS, WAHNER HW, MUHS JM, CEDEL SL, MELTON LJ. — Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med,* 1990, **322**, 802-809.

35. REGINSTER JY. — *Osteoporose postmenopausique. Traitement prophylactique.* Masson Ed., Paris, 1993.

36. KOCHERSBERGER G, BALES C, LOBAUGH B, LYLES KW. — Calcium supplementation lowers serum parathyroid hormone levels in elderly subjects. *J Gerontol,* 1990, **45**, 159-162.

37. MATKOVIC V, KOSTIAL K, SIMONOVIC I, BUZINA R, BRODAREC A, NORDIN C. — Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr,* 1979, 32, 540-549.

38. KANIS JA, JOHNELL O, GULLBERG B, ALLANDER E, DILSEN G, GENNARI C, LOPEZ VAR AA, LYRITIS G, MAZZUOLI GF, MIRAVET L, PASSERI M, PEREZ CANO R, RAPADO A, RIBOT C. — Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J,* 1992, 305, 1124-1128.

39. HOLBROOK TL, BARETT-CONNOR E, WINGARD DL. — Dietary calcium and risk of hip fracture : 14 year prospective population study. *Lancet,* 1988, II, 1046-1049.

40. REGINSTER JY, DENIS D, ALBERT A, DEROISY R, LECART MP, FONTAINE MA, LAMBELIN P, FRANCHIMONT P. — 1-year controlled randomization trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet,* 1987, II, 1481-1483.

41. REGINSTER JY, DENIS D, ALBERT A, FRANCHIMONT P. — Assessment of the biological effectiveness of nasal synthetic salmon calcitonin (SSCT) by comparison with intramuscular (im) or placebo injection in normal subjects. *Bone Miner,* 1987, **2**, 133-140.

42. MEUNIER PJ, GOZZO I, CHAUMET-RIFFAUD P, DELMAS PD, GUIGNARD M, CHAPUY MC, DUBŒUF F. — Dose-effect on bone density and parathyroid function of intranasal salmon calcitonin when administered without calcium in postmenopausal women. *J Bone Miner Res,* 1992, 7 (S1), 330.

43. KANIS JA. — Treatment of symtomatic osteoporosis with fluoride. *Am J Med,* 1993, **95** (5A), 53-61.

44. NAGANT DE DEUXCHAISNES CM, DEVOGELAER JP, DEPRESSEUX G, MALGHEM J, MALDAGUE B. — Treatment of the vertebral crush fracture syndrome with enteric-coated sodium fluoride tablets and calcium supplements. *J Bone Miner Res,* 1990, 5 (S1), 5-26.

45. MAMELLE N, MEUNIER PJ, DUSAN R, GUILLAUME M, MARTIN JL, GAUCHER A, PROST A, ZIEGLER G, NETTER P. — Risk-benefit ratio sodium-fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet,* 1988, **2**, 361-365.

46. GUTTERIDGE DH, PRICE RI, KENT GN, PRINCE RL, MICHELL PA. — Spontaneous hip fractures in fluoride-treated patients : potential causative factors. *J Bone Miner Res,* 1990, 5 (S1), 205-216.

47. CHAPUY MC, ARLOT M, DUBŒUF F, BRUN J, CROUZET B, ARNAUD S, DELMAS PD, MEUNIER PJ. — Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med,* 1992, **327**, 1637-1642.

48. LIPS P, CRAAFMANS WC, OOMS ME, BEZEMER PD, BOUTER LM. — The effect of vitamine D supplementation on the incidence of hip fractures in elderly people. *J Bone Miner Res,* 1994, 9 (S1), 14.

49. ETTINGER B, GENANT HK, CANN CE. — Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dose estrogen with calcium. *Ann Intern Med,* 1987, **106**, 40-45.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux, CHU Centre Ville, 45, Quai G. Kurth, 4020 Liège.